



دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی بوشهر

دانشکده پزشکی

پایان نامه دوره دکترای حرفه ای پزشکی

بررسی سطح سرمی ویسفاتین در بیماران مبتلا به آنمی فقر آهن

(کاهش ذخایر آهن) شهرستان جم در سال ۱۳۹۱

دانشجو:

نسرين آقايي

اساتيد راهنما:

دکتر صمد اکبرزاده (دانشیار گروه بیوشیمی)

خانم نرگس عبیدی (مربی گروه پیراپزشکی)

استاد مشاور:

دکتر کامران میرزایی (دانشیار گروه پزشکی اجتماعی)

این طرح باتصویب و حمایت مالی حوزه معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی بوشهر اجرا گردیده است.

مهر ماه ۱۳۹۲

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

تقدیم به

پدر و مادر دلسوز و مهربانم، به پاس عاطفه سرشار و گرمای

امید بخش و جودشان در تک تک لحظات زندگیم

و

خواهر و برادران عزیزم که همسفران مهربان زندگیم هستند...

و

همه بیمارانی که به بهای دردشان آموختم

به نام آنکه جان را فکرت آموخت

سپاس بیکران پروردگار یکتا را که هستی مان بخشید و به طریق علم و دانش رهنمونمان شد و به همنشینی رهروان علم و دانش مفتخرمان نمود و خوشه چینی از علم و معرفت را روزیمان ساخت.

در آغاز از زحمات بی دریغ پدر و مادر عزیزم که دلسوزانه و صبورانه مرا در تمام طول زندگی و دوره تحصیل یاری نمودند، تشکر و قدردانی می نمایم.

از زحمات ارزشمند اساتید گرامی جناب آقای دکتر صمد اکبرزاده و جناب آقای دکتر کامران میرزایی و سرکار خانم نرگس عبیدی که مرا در مسیر انجام این پایان نامه یاری نمودند، تشکر و قدردانی می نمایم.

و هم چنین با تشکر از آقای عبدالرضا پوربهی

با آرزوی شفا و بهبودی همه بیماران...

چکیده

هدف: آنمی فقر آهن وضعیتی است که در آن شواهد واضح از کمبود آهن به همراه آنمی دیده می شود. این بیماری یکی از شایعترین اشکال سوء تغذیه در جهان است. ویسفاتین یک آدیپوسایتوکاین جدید است که دارای اثرات شبه انسولینی و پیش التهابی می باشد. طبق مطالعات در بیماری هایی نظیر چاقی و دیابت سطح ویسفاتین افزایش می یابد.

روش کار: تعداد ۳۴ نفر مبتلا به آنمی فقر آهن که طی چک آپ روتین و یا دستور پزشک به آزمایشگاه مراجعه کرده بودند و فریتین زیر ۱۰ میکروگرم بر لیتر داشتند، انتخاب شدند. تعداد ۳۳ نفر، فرد سالم نیز به عنوان گروه شاهد انتخاب شدند. سپس پارامترهای خونی و فریتین اندازه گیری شد. غلظت ویسفاتین نیز با استفاده از تکنیک ELISA اندازه گیری شد.

نتایج: در میزان گلبولهای سفید، گلبولهای قرمز، هموگلوبین، هماتوکریت، متوسط حجم گلبولی، متوسط هموگلوبین گلبولی، غلظت متوسط هموگلوبین گلبولی و پلاکت بین دو گروه بیمار و شاهد تفاوت معنی داری یافت نشد. کاهش معناداری در میزان فریتین در گروه بیمار نسبت به گروه شاهد مشاهده شد ($P=0.000$). کاهش معناداری در میزان غلظت ویسفاتین در گروه بیمار نسبت به گروه شاهد بدست آمد ($P=0.022$). در گروه بیمار بین میزان ویسفاتین و هموگلوبین ($p=0.028, p.correlation=-0.377$) رابطه آماری معنی داری مشاهده شد.

نتیجه گیری: این مطالعه با توجه به کاهش غلظت ویسفاتین در مبتلایان به آنمی فقر آهن، شاید بتواند زمینه ساز انجام تحقیقات بیشتر در کمک به تشخیص بیماری فوق باشد.

کلمات کلیدی: آنمی فقر آهن، فریتین، ویسفاتین

فهرست مطالب

عنوان	صفحه
فصل اول: مقدمه.....	۱
۱-۱ کلیات.....	۲
۲-۱ بیان مساله.....	۱۵
۳-۱ اهداف.....	۱۷
فصل دوم: مروری بر متون.....	۱۸
فصل سوم: مواد و روش کار.....	۲۵
فصل چهارم: نتایج.....	۲۸
فصل پنجم: بحث و نتیجه گیری.....	۳۸
پیشنهادهات.....	۴۱
منابع.....	۴۲
چکیده انگلیسی.....	۵۴
جدول نتایج.....	۳۳
پیوست.....	۵۵

فصل اول

مقدمه

۱-۱ کلیات

فقر آهن یکی از شایعترین اشکال سوء تغذیه در جهان است. (۱ و ۲) ۵۰٪ از موارد آنمی در دنیا به فقر آهن نسبت داده می شود و سالانه مسئول حدود ۸۴۱۰۰۰ مرگ در سطح جهان می باشد. آفریقا و قسمت هایی از آسیا، ۷۱٪ از بار میزان مرگ جهانی را به دوش می کشند. (۱)

تعریف

فقر آهن عبارت از حالتی است که در آن محتوای آهن تام بدن کاهش پیدا کرده و کمتر از نرمال است. به عبارت دیگر مقدار آهن مورد نیاز برای تشکیل هموگلوبین، آهن آنزیم ها و سایر عملکرد ترکیبات آهن، کمتر می باشد. شدت درجه کاهش ذخایر آهن بدن، از محدودیت اریتروپوئز تا کم خونی شدید همراه با کمبود متعدد آنزیم های آهن دار نسوج متفاوت است (۳ و ۴ و ۵ و ۶ و ۷).

مراحل ایجاد فقر آهن

فقر آهن معمولاً پایان دوره ای طولانی از تعادل منفی آهن محسوب می شود. همان طور که آهن تام بدن شروع به سقوط می کند حوادث پیاپی مشخصی را به دنبال دارد. نخست آنکه ذخایر آهن در هپاتوسیت ها و ماکروفاژهای کبد، طحال و مغز استخوان خالی می شوند. به مجرد اینکه ذخایر از دست رفت، محتوی آهن پلاسما کاهش می یابد و مصرف آهن برای مغز استخوان جهت ترمیم هموگلوبین نرمال، ناکافی می شود. آن گاه مقدار پروتوپورفیرین آزاد گلبول قرمز افزایش می یابد. تولید گلبول های قرمز میکروسیت شروع می شود و سطح هموگلوبین خون کاهش می یابد. سرانجام به سطوح غیر طبیعی خواهد رسید.

پیشرفت یاد شده به عنوان اساس تعریف برای سه مرحله شناخته شده فقر آهن به کار میرود که عبارتند از:

Prelatent iron deficiency یا تهی شدن آهن بدن: عبارت از حالتی است که در آن کاهش ذخایر آهن، بدون کاهش در سطح آهن سرم همراه می باشد. تشخیص چنین وضعیتی به توانایی ارزیابی ذخایر آهن توسط روش های بیوپسی، یا اندازه گیری فریتین سرم بستگی دارد. چون جذب آهن به طور معکوس با ذخایر آهن متناسب است، میزان جذب، افزایش می یابد. تغییری که شاید بتوان بوسیله تست تحمل دوز کم - آهن (low dose iron tolerance test) تشخیص داده شود. (۸ و ۱۰ و ۱۱ و ۱۲ و ۹)

latent Iron Deficiency (LID) یا فقر پنهانی آهن بدن، به حالتی گفته می شود که ذخایر آهن تهی می شود و سطح هموگلوبین خون نسبت به حداقل مقدار نرمال بالاتر می ماند. در این مرحله برخی ناهنجاری های بیوشیمیایی در متابولیسم آهن مخصوصا کاهش اشباع ترانسفرین معمولا تشخیص داده می شود. افزایشی در مقدار پروتوپورفیرین آزاد گلبول قرمز در اواسط و اواخر latent deficiency ظاهر می گردد. مشاهدات دیگر شامل دفع ساب نرمال آهن ادرار بعد از تزریق دفروکسامین، کاهش سطوح سیتوکروم اکسیداز نسوج و افزایش ظرفیت تام پذیرش آهن (TIBC) میباشد. میانگین حجم گلبول قرمز (MCW) معمولا در حدود نرمال باقی می ماند، ولی چند میکروسیت ممکن است در اسمیر خون، تشخیص داده شوند. در یک مطالعه، محققین نشان دادند که latent iron deficiency با علائم همراه می باشد ولی سایر مولفین با آن موافقتی ندارند. (۱۳)

سرانجام، وقتی مقدار هموگلوبین خون به کمتر از حد اقل نرمال سقوط کند، کم خونی فقر آهن iron deficiency anemia یا IDA ایجاد می شود. سایر آنزیم های حاوی آهن، نظیر سیتوکروم ها نیز طی

این دوره به سطوح غیر طبیعی می رسند.تظاهرات اپی تلیال فقر آهن،معمولا فاز بسیار پیشرفته ای از محرومیت آهن است.این پیشرفت اساس مراحل فقر آهن را تشکیل میدهد(۴و۵و۸).

فقر آهن به صورت مراحل زیر درجه بندی و معرفی می شود:

مرحله یک:تهی شدن ذخایر آهن بدن ولی سطوح هموگلوبین با مقادیر نرمال آزمایشگاهی مطابق است.

مرحله دو:فقر آهن بدون کم خونی با شواهد آزمایشگاهی دال بر کاهش آهن بدن،فقدان ذخایر آهن و سطح نرمال همو گلوبین است.

مرحله سه:فقر آهن با کم خونی،ولی دارای ناهنجاری های تشخیص آزمایشگاهی شامل کم خونی خفیف که عموما با MCV نرمال همراه است.

مرحله چهار:فقر آهن شدید یا کم خونی هیپوکروم میکروسیتیک واضح با شواهد روشنی از برخی اثرات غیر هماتولوژیک فقر آهن.

نتایج تجربیات که در آن داوطلبان نرمال به تدریج بر اثر خونگیری(فلبوتومی) از آهن تهی شدند،دقیقا الگوی ذکر شده را تاکید می کند.با از دست دادن مقادیر نسبتا کمی از خون(۱۶۴ml در ماه)،درجه خفیفی از تهی شدن آهن بدن،کاهش سطوح فریتین سرم و افزایش جذب آهن،تنها موارد غیر طبیعی مشاهده شده بودند.مقادیر آهن سرم،TIBC و مقدار هموگلوبین خون،نرمال باقی ماندند. خونگیری با شدت کافی،برای ایجاد کم خونی خفیف بر اثر خون روی و رتیکولوسیتوز متوسط(۵۰۰ml در هفته)،درجات شدیدتری از تهی شدن آهن را ایجاد کرده است.مقدار فریتین سرم اندازه گیری نشد

ولی سقوط در سطوح آهن سرم زودترین شواهد فقر آهن بوده است. در مرحله سیر زود هنگام ایجاد کمبود آهن، اکثریت گلبول های قرمز گردش خون نرمال به نظر می رسد و اندکس های گلبول قرمز تغییری ندارند لیکن، چند گلبول قرمز غیر طبیعی در اسمیر خون یافت می شود، بعداً میکروسیتوز آشکار می شود. مقادیر MCV و MCH کاهش می یابند و TIBC زیاد می شود. مدتی بعد MCHC به کمتر از سطوح نرمال سقوط خواهد کرد. (۱۴ و ۱۵)

هرچند این مطالعه و سایر شواهد ذکر شده توسط پژوهشگران، نظریه سه مرحله ای فقر آهن را حمایت می کند ولی از دیدگاه تصور و درک ممکن است کاملاً مشخص و مجزا نباشد و در الگوهای غیر طبیعی و نتایج تست ممکن است هم پوشانی مشاهده شود (۳ و ۴).

علل کمبود آهن

وضعیت های همراه با افزایش نیاز به آهن، افزایش از دست دادن آهن، کاهش دریافت یا جذب آهن می توانند باعث بروز کمبود آهن شوند (جدول ۱-۱) (۱).

جدول ۱-۱: علل کمبود آهن (۱)

افزایش نیاز به آهن و یا خونسازی	افزایش از دست دادن آهن	کاهش دریافت یا جذب آهن
رشد سریع در شیرخوارگی یا بلوغ	از دست دادن خون به طور مزمن	تغذیه ناکافی
حاملگی	خونریزی قاعدگی	سوجذب ناشی از بیماری ها
درمان با اریتروپویتین	از دست دادن خون بطور حاد	سوجذب ناشی از جراحی
	اهدای خون	التهاب حاد یا مزمن
	خونگیری جهت درمان پلی	
	سیتمی حقیقی	

تظاهرات بالینی کمبود آهن

کم خونی فقر آهن مانند کم خونی های دیگر، یک بیماری نیست بلکه مانند تب، نشانه ای از بیماری است. (۶و۴) شروع کم خونی فقر آهن بدون سر و صداست و پیشرفت علائم تدریجی است. در نتیجه بیماران با پیشرفت کم خونی سازگاری پیدا میکنند و ممکن است بعد از یک دوره طولانی به پزشک مراجعه کنند. (۱۶)

علاوه بر نشانه های معمول کم خونی مثل خستگی، رنگ پریدگی و کاهش توان فعالیت سایر نشانه های مرتبط با کمبود آهن به شدت و زمان کم خونی بستگی دارد. (۱)

کیلوزیس (ترک خوردگی گوشه های لب) و کیلونیشیا (قاشقی شدن ناخن ها) نشانه های کمبود پیشرفته آهن در بافت ها هستند. (۱)

قاشقی شدن ناخن ها قویا دال بر فقر آهن است. (۳و ۴)

یافته های آزمایشگاهی

سطح سرمی آهن و ظرفیت تام اتصال به آهن:

سطح سرمی آهن، میزان آهن در گردش متصل به ترانسفرین را نشان می دهد. TIBC معیار غیر مستقیمی از ترانسفرین در گردش می باشد. محدوده طبیعی سطح سرمی آهن ۵۰-۱۵۰ میکرو گرم بر دسی لیتر و برای TIBC، ۳۶۰-۳۰۰ میکروگرم بر دسی لیتر میباشد (۱) در سرم بالغین مبتلا به کم خونی فقر آهن، مقدار آهن به حد متوسط ۲۸ میکروگرم بر دسی لیتر کاهش دارد. TIBC غالبا افزایش می یابد. (۴و ۵)

سطح سرمی فریتین

آهن آزاد برای سلول ها سمی بوده و در بدن، مجموعه ای کامل از مکانیزم های محافظتی برای اتصال به آهن در قسمت های مختلف بدن وجود دارد. در درون سلول ها، آهن به صورت مجموعه ای متصل به پروتئین هایی مانند فریتین یا هموسیدرین ذخیره می شود. با تجمع فریتین در درون سلول های سیستم رتیکولو اندو تلایال جهت رهاسازی تجمعات این پروتئین به شکل هموسیدرین در می آیند. آهن موجود در فریتین یا هموسیدرین توسط سلول های سیستم رتیکولو اندو تلایال جهت رهاسازی قابل استخراج است، اگرچه دسترسی به آهن موجود در هموسیدرین مشکل تر می باشد. (۱)

سطح فریتین سرم با ذخایر آهن تام بدن مطابقت دارد. بنابراین اندازه گیری سطح سرمی فریتین، راحت ترین و دقیق ترین آزمون آزمایشگاهی برای تخمین ذخایر آهن محسوب می شود. (۲۱)

مقادیر طبیعی فریتین با توجه به سن و جنس فرد متغیر است. سطح سرمی فریتین در مردان بالغ به طور متوسط حدود ۱۰۰ میکروگرم بر لیتر است در حالی که در زنان بالغ به طور متوسط ۳۰ میکروگرم بر لیتر می باشد. سطح سرمی فریتین سرم با تخلیه ذخایر آهن بدن به کمتر از ۱۵ میکروگرم بر لیتر سقوط می کند. این مقدار فریتین سرم تقریباً همیشه تشخیص فقدان ذخایر آهن بدن را مسجل می کند. (۱۷ و ۱۸) در برخی منابع، مقدار آن کمتر از ۱۲ میکروگرم بر لیتر یا کمتر از ۱۰ میکروگرم بر لیتر گزارش شده است. (۱۶)

در برخی از شرایط مانند بیماری های التهابی، این آزمایشات باید کمی متفاوت تفسیر شود، چون فریتین یک واکنش دهنده فاز حاد است (۲). وقتی بیماری عفونی یا آماس مانند آرتریت روماتوئید نیز موجود است، سطح فریتین سرم معمولاً بالاتر می باشد. (۱۶)

مغز استخوان

مغز استخوان با هایپرپلازی اریتروئید به درجات متفاوت مشخص می شود، اما عموماً خفیف تا متوسط می باشد ولی در مراحل دیرتر، اثر محدود کننده فقر آهن، اریتروپوئز را تا سطح پایه محدود خواهد ساخت. به علاوه سلولاریته مغز استخوان که از روی برش برداری مغز استخوان قضاوت شده است، در بیماران مبتلا به کمبود آهن افزایش داشته است (۱۸ و ۱۹). مع الوصف ارزیابی ذخیره آهن مغز استخوان وسیله ای حساس و معمولاً قابل اعتماد در تشخیص کم خونی فقر آهن می باشد. لیکن نتایج اشتباه در بیمارانی که انتقال خون دارند یا آهن تزریقی دریافت کرده اند وجود دارد. کاهش با

فقدان هموسیدرین در مغز استخوان مشخصه ی فقر آهن است. هموسیدرین توسط رنگ آمیزی پروس به طور قابل اعتمادی قابل ارزیابی است. گرانول های آهن به طور نرمال در سیتوپلاسم ده درصد نورموبلاست ها یا بیشتر یافت می شود، ولی در فقر آهن کمیاب می شود اما ممکن است کاملاً غایب نباشد. (۵)

سطح پروتوپورفیرین گویچه های قرمز:

پروتوپورفیرین یک ماده واسطه ای در مسیر تولید هم می باشد. در وضعیت هایی که تولید هم دچار اشکال می شود پروتوپورفیرین درون گویچه های قرمز تجمع پیدا میکند. این امر می تواند منعکس کننده ناکافی بودن میزان تامین آهن برای پیش سازهای اریتروئید جهت تولید هموگلوبین باشد. مقدار این ماده در گویچه های قرمز به طور طبیعی کمتر از ۳۰ میکروگرم بر دسی لیتر می باشد. در موارد کمبود آهن مقادیر بیشتر از ۱۰۰ میکروگرم بر دسی لیتر مشاهده می شود. شایعترین علل افزایش سطح پروتوپورفیرین گویچه قرمز، کمبود نسبی یا مطلق آهن و مسمومیت با سرب هستند. (۱)

سطح سرمی پروتئین گیرنده ترانسفرین

به علت اینکه سلول های اریتروئید در بین سلول های بدن، بیشترین تعداد گیرنده های ترانسفرین را بر روی سطح خود دارا می باشند و پروتئین گیرنده ترانسفرین، توسط سلول ها به گردش خون رها می شود سطح سرمی این گیرنده، میزان تام توده سلول های اریتروئید مغز استخوان را منعکس می سازد. وضعیت دیگری که باعث افزایش سطح سرمی این گیرنده می شود، کمبود مطلق آهن است. با استفاده از روش های سنجش ایمنی، مقدار طبیعی این ماده ۹-۴ میکروگرم بر لیتر است. این آزمون

آزمایشگاهی به طور فزاینده ای در دسترس قرار میگیرد و به همراه فریتین سرم، برای افتراق بین کمبود آهن و کم خونی ناشی از التهاب مزمن پیشنهاد شده است. (۱)

نکات و تدابیر درمانی

فقر آهن معمولاً ممکن است نشانه ای زود، از یک بیماری جدی نظیر بدخیمی های پنهانی معده ای روده ای باشد. بنابراین باید به خاطر سپرد که اصلاح کم خونی بدون درمان بیماری زمینه ای، طبابت ضعیفی است. علت کم خونی فقر آهن میتواند در ۸۰ تا ۸۵ درصد موارد مشخص شود. به مجرد تشخیص اتیولوژیک، درمان مناسب را باید شروع کرد. آهن در درمان فقر آهن بسیار موثر است. هیچ گونه درمان غیر قانونی دیگری بکار نمی رود.

آهن می تواند از طریق خوراکی، داخل عضلانی یا داخل وریدی تجویز شود. راه خوراکی ایمن ترین راه و کم خرجترین راه میباشد. (۷و۵و۴) مواردی که بیمار مبتلا به فقر آهن نتواند راه خوراکی را تحمل کند یا در پاسخ به آن نارسا باشد، بسیار غیر معمول است. آهن به یکی از اشکال زیر ممکن است مصرف شود: از طریق خوراکی، به طور ساده از املاح آهن استفاده می شود. از راه تزریق، کمپلکس Iron-Dextran بکار میرود و سرانجام از طریق انتقال خون می توان تامین کرد. (۱۶)

عملکرد بافت چربی به عنوان یک اندام اندوکراین

امروزه بافت چربی به عنوان یک اندام اندوکراین مهم در بدن شناخته شده است که تعدادی پپتید های فعال زیستی ترشح می کند که آدیپوکاین نامیده می شود. در ده سال گذشته بیش از پنجاه نوع آدیپوکاین با رویکردهای ژنتیکی متفاوت شناخته شده است. آدیپوکاینها ساختار های پروتئینی و

عملکردهای فیزیولوژیک بسیار گوناگونی دارند که شامل هورمون های متابولیک (مانند لپتین و آدیپونکتین)، سایتوکاینها و کموکاین های کلاسیک (مانند فاکتور نکروز توموری آلفا و اینتر لوکین ۶)، فاکتورهای رشد (مانند فاکتور رشد اندوتلیال عروق) و پروتئین های متصل به لیپید کوچک (مانند رتینول بایندینگ پروتئین ۴ یا RBP۴) هستند. (۲۰)

آدیپوکاین ها اثرات فیزیولوژیک متفاوتی بر اندام های مختلفی همچون مغز، استخوان، اندام های تولید مثلی، کبد، عضله اسکلتی، سلول های ایمنی و عروق خونی دارند. (۲۰) به نظر میرسد که آدیپوکاین ها، نقش مهمی در پاتوژنز مقاومت به انسولین، دیابت و آترواسکلروز داشته باشند. (۲۱)

از جمله آدیپوکاین هایی که در متابولیسم آهن دخیل هستند، میتوان به لپتین، گرلین و هپسیدین نام برد.

لپتین:

پروتئین ی غیر گلیکوزیله با وزن مولکولی ۱۶ کیلو دالتون است (۲۰) که از بافت چربی ترشح می شود و اشتها را مهار می کند و وزن بدن، مصرف غذا و انرژی را با تاثیر بر مرکز تنظیم کننده اشتها در هیپوتالاموس انسان کنترل می کند. (۲۲)

لپتین علاوه بر عملکردهای متابولیک و اندوکرین، نقش تنظیم گر در عملکردهای ایمنی و پاسخهای التهابی دارد. لپتین موجب تحریک ترشح اینتر لوکین ۲ و اینتر فرون گاما و مهار ترشح اینتر لوکین ۴ می شود (۲۰) لپتین در متابولیسم آهن نقش ایفا میکند، در مطالعات انجام شده، نشان داده شده است که لپتین یک نقش بیولوژیکال مشابه با اینتر لوکین ۶ دارد که تولید و آزاد سازی هپسیدین را تحریک می کند. هپسیدین یک تنظیم کننده هموستاتیک برای جذب آهن از روده، گردش آهن در ماکروفاژها و

آهن آزاد شده از ذخایر کبدی است. افزایش سطح آهن پلاسما و ذخایر آهن بافتی، سنتز هپسیدین را فعال می کند و سپس هپسیدین، آهن آزاد شده از ماکروفاژها و انتروسیتها را به داخل پلاسما کاهش می دهد. (۲۲)

گرلین:

پپتیدی با ۲۸ اسید آمینه است که عمدتاً توسط سلول های مخاط معده ترشح می شود و نقش کلیدی در تنظیم اشتها دارد (۲۳). تزریق مستقیم اینتراسربروونتریکولار گرلین باعث افزایش در دریافت غذا و وزن بدن می شود. (۲۴) این هورمون احساس گرسنگی را تحریک می کند و ترشح آن از طریق مسیر محیطی یا مرکزی اشتها و دریافت غذا را افزایش می دهد. (۲۵)

علاوه بر تنظیم تغذیه، گرلین در دیگر تنظیم های فیزیولوژیک درگیر است از قبیل عملکرد کاردیواسکولار (۲۶)، حرکت دستگاه گوارش (۲۷)، آزادسازی هورمون رشد. (۲۸)

گزارش شده است که از دست دادن اشتها در آنمی فقر آهن ممکن است به علت کاهش سطح گرلین باشد. در مطالعات متعدد، نشان داده شده است که سطح گرلین بعد از درمان آنمی فقر آهن، در این بیماران افزایش پیدا می کند. (۲۵)

هپسیدین

هپسیدین، هورمون اصلی تنظیم کننده آهن است که غلظت خارج سلولی آهن را تنظیم می کند (۲۹ و ۳۰) و پپتیدی است که از ۲۵ اسید آمینه تشکیل شده است و عمدتاً توسط کبد تولید می

شود (۳۱). هپسیدین نه تنها توسط کبد، بلکه توسط بافت چربی نیز تولید می شود، بیان mRNA هپسیدین در بافت چربی بیماران چاق افزایش می یابد (۳۲).

این هورمون به عنوان تنظیم کننده اصلی جذب روده ای آهن و رهاسازی آهن از ماکروفاژها شناخته شده است (۳۳) و با افزایش غلظت آهن افزایش می یابد (۳۴)، افزایش سطح آهن پلاسما و ذخایر بافتی آهن سنتز هپسیدین را فعال می کند (۲۲) و سپس هپسیدین جذب دئودنال آهن و رهاسازی آهن از مونوسیت/ماکروفاژها را کاهش می دهد (۲۹ و ۳۴).

هپسیدین به طور پاتوفیزیولوژیک در التهابات نیز افزایش می یابد (۳۴) و نقش بزرگی در آنمی ناشی از التهابات (۳۵) و آنمی فقر آهن مقاوم به آهن ایفا می کند (۳۶).

ویسفاتین

ویسفاتین یک آدیپوکاین جدید است که عمدتاً توسط بافت چربی احشایی ترشح می شود (۳۷) از ویسفاتین به نام فاکتور افزایش دهنده کلونی سلول پره-بی (PBEF) نیز یاد می شود (۳۸) و در اصل به عنوان فاکتور رشد برای تمایز سلول های بی شناخته شده است، (۳۹) یک سایتوکاین ۵۲ کیلو دالتونی است که در لنفوسیت ها بیان می شود (۴۰). این هورمون در سیتوپلاسم و هسته سلولی بسیاری از ارگان ها مثل مغز، طحال، کلیه و بیضه شناسایی شده است. (۳۸) مکانیزم سلولی کنترل ترشح ویسفاتین هنوز شناسایی نشده است. (۴۰)

ویسفاتین همچنین NAMPT نیز نامیده می شود به دلیل توالی مهم آن و تشابه عملکردی با نیکوتینامید فسفوریبوزیل ترانسفراز (NAMPTase)، آنزیمی که در بیوسنتز آدنین دنوکلوئوتید نیکوتینامید، از نیکوتینامید دخیل است. (۴۱)

ویسفاتین فعالیت شبه انسولینی دارد و با قابلیت اتصال به رسپتورهای انسولین، گلوکز خون را کاهش می دهد. (۴۲) ویسفاتین و انسولین به سایت های مختلفی از گیرنده انسولین متصل می شوند. (۴۳) این تفاوت در محل های اتصال به انسولین و ویسفاتین اجازه می دهد که به طور غیر رقابتی عمل کنند. (۴۰)

مطالعات متعدد نشان می دهند که سطح خونی ویسفاتین به طور قابل توجهی با دیابت نوع دو و مقاومت به انسولین ارتباط دارد (۴۴). ویسفاتین در چاقی، مقاومت به انسولین، تایپ دو دیابت ملیتوس و وضعیت پیش التهابی افزایش می یابد. (۴۵) سطح ویسفاتین در پلاسما با پیشرفت چاقی افزایش می یابد. (۴۰)

به نظر می رسد ویسفاتین یک میانجی مهم التهاب باشد. اثبات شده است که ویسفاتین نوترکیب، تولید وابسته به دوز $IL-1B$, $TNF-\alpha$ و $IL-6$ پیش التهابی را القا می کند. در بافت زنده (in vivo)، تزریق داخل صفاقی ویسفاتین نوترکیب نوعی موش به طور قابل توجهی سطح در گردش $IL-6$ و بیان mRNA $IL-6$ را در روده کوچک در موش افزایش داد. (۴۶)

ویسفاتین اثر $IL-7$ و فاکتور سلول های بنیادی را روی تشکیل کلونی سلول های بی افزایش می دهد. (۳۹)

مطالعات دیگری نشان می‌دهد که ویسفاتین توسط نوتروفیل‌ها نیز در پاسخ به محرک‌های التهابی تولید شده است و به عنوان مهارکننده آپوپتوز ناشی از انواع محرک‌های التهابی عمل کرده است. هم‌چنین پیشنهاد شده است که ویسفاتین نقش کلیدی در تداوم التهاب از طریق مهار آپوپتوز نوتروفیل ایفا می‌کند... فیزیولوژی ویسفاتین نشان داد که در آسیب‌های حاد ریوی و سپسیس و بیماری‌های التهابی روده تنظیم مستقیمی دارد. (۴۷)

۱-۲ بیان مسئله

آنمی فقر آهن وضعیتی است که در آن شواهد واضح از کمبود آهن به همراه آنمی دیده می‌شود. این بیماری یکی از شایع‌ترین اختلالات ناشی از سوء تغذیه در جهان بوده به طوری که علت ۵۰٪ از کل کم‌خونی‌ها و همین‌طور ۸۴۱۰۰۰ مورد مرگ در سال در کل جهان می‌باشد. در این بیماری نیاز به آهن افزایش می‌یابد، به دلیل این که یا آهن بدن از دست می‌رود و یا میزان دریافت و جذب آن کاهش می‌یابد. علائمی نظیر شقاق گوشه لب و قاشقی شدن ناخن‌ها نیز در آنمی فقر آهن دیده می‌شود. باید توجه داشت که تشخیص آنمی فقر آهن تنها بر پایه نتایج آزمایشگاهی می‌باشد. (۱)

سازمان بهداشت جهانی (WHO)، سطح سرمی فریتین را به عنوان بهترین شاخص تشخیصی برای آنمی فقر آهن پیشنهاد می‌کند، اما متأسفانه فریتین در مواردی مثل عفونت‌ها و التهاب افزایش می‌یابد. (۴۸) به علاوه دیگر مارکرها بیوشیمیایی فعلی مشکلاتی را در تمایز آنمی فقر آهن از سایر علت‌های آنمی، مانند آنمی بیماری مزمن، دارا می‌باشند. (۴۹)

ویسفاتین یک آدیپوسایتوکاین جدید بوده و دارای اثرات شبه انسولینی و پیش‌التهابی می‌باشد (۵۰). این هورمون پروتئینی است که در انسان از ۴۹۱ اسید آمینه ساخته شده است، از آدیپوسایت

ها ترشح شده و به گیرنده انسولین متصل می گردد. از ویسفاتین با نام فاکتور افزاینده کلونی سلول پره-بی (PBEF) نیز یاد می شود. این هورمون در سیتوپلاسم و هسته سلولی بسیاری از ارگان ها مثل مغز، کلیه، طحال و بیضه شناسایی شده است اما به طور غالب در بافت چربی احشایی تولید میشود. (۳۸) از سویی دیگر تجمع بافت چربی احشایی در متابولیسم آهن دخالت دارد (۳۷). به علاوه بسیاری از مطالعات نشان داده اند که سطح ویسفاتین در بیماری هایی نظیر دیابت و چاقی افزایش می یابد (۵۱). در مقابل مطالعات دیگری نشان داده اند که بیماری هایی مثل چاقی، خطر آنمی فقر آهن را افزایش می دهد و همین طور شیوع آنمی فقر آهن در بچه های چاق نسبت به بچه های با وزن نرمال بیشتر است. (۵۲) با توجه به موارد فوق به نظر می رسد که سطح پلاسمایی ویسفاتین با آنمی فقر آهن در ارتباط باشد. بنابراین از آنجا که تاکنون مطالعه ای در این زمینه انجام نشده، بر آن شدیم تا پژوهشی در این راستا طراحی کرده تا دریچه ای تازه را در تشخیص و درمان آنمی فقر آهن باز کنیم.

۱-۳ اهداف

هدف اصلی:

تعیین سطح سرمی هورمون ویسفاتین در بیماران مبتلا به آنمی فقر آهن (کاهش ذخایر آهن) در شهرستان جم در سال ۱۳۹۱.

اهداف فرعی:

تعیین ارتباط بین شاخص های سلول های خونی (WBC,RBC,HB,HCT,MCV,MCH,MCHC,PLT) با سطح ویسفاتین در بیماران مبتلا به آنمی فقر آهن

اهداف کاربردی

این مطالعه می تواند زمینه مطالعات بعدی باشد جهت:

استفاده از سطح سرمی ویسفاتین در تشخیص بیماری آنمی فقر آهن

جلوگیری از عوارض بعدی آنمی فقر آهن با تشخیص زود هنگام آن توسط این فاکتور

فرضیات

میزان هورمون ویسفاتین در سرم بیماران مبتلا به آنمی فقر آهن تغییر می کند.